

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005 年 9 月 9 日 (09.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/082847 A1

(51) 国際特許分類: C07D 207/16, A61K  
31/40, A61P 3/10, 7/00, 7/10, 9/12, 11/00, 13/08, 17/06,  
19/02, 19/10, 25/00, 29/00, 31/18, 35/00, 35/02, 35/04,  
37/04, 37/06, 37/08, 43/00

(IDE, Tomohiro) [JP/JP]; 〒3060023 茨城県古河市本  
町 1-2-1-4 O 7 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/002806

(74) 代理人: 岸田 正行, 外(KISHIDA, Masayuki et al.);  
〒1000005 東京都千代田区丸の内 2 丁目 6 番 2 号 丸  
の内八重洲ビル 4 2 4 号 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2005 年 2 月 22 日 (22.02.2005)

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-053305 2004 年 2 月 27 日 (27.02.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林  
製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒1018311 東京都千代田区神田駿河台  
2 丁目 5 番地 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護  
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,  
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,  
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,  
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

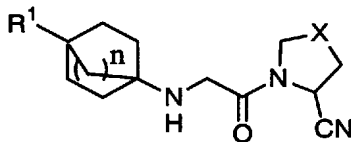
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 福田 保路  
(FUKUDA, Yasumichi) [JP/JP]; 〒3290207 栃木県小  
山市美しが丘 3-3-2 Tochigi (JP). 朝比奈 由和  
(ASAHINA, Yoshikazu) [JP/JP]; 〒3290101 栃木県下  
都賀郡野木町友沼 5 9 0 5-3 0 1 Tochigi (JP). 横  
田 和也 (YOKOTA, Kazuya) [JP/JP]; 〒3290101 栃木  
県下都賀郡野木町友沼 6 0 9 5-2 1 6 Tochigi (JP).  
村上 浩二 (MURAKAMI, Koji) [JP/JP]; 〒3290207 栃  
木県小山市美しが丘 3-9-7 Tochigi (JP). 井出 智広

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BICYCLO DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ビシクロ誘導体



(57) Abstract: Disclosed is a novel bicyclo derivative having excellent DPP-IV  
inhibitory activity which is represented by the general formula (1) below or a  
pharmacologically acceptable salt thereof. (Specific examples thereof include  
(2S,4S)-1-[[N-(4-methylbicyclo[2.2.2]oct-1-yl)amino]acetyl]-4-fluoropyrroli-  
dine-2-carbonitrile.)

(1) (57) 要約: 下記一般式 (1) で示される優れた DPP-IV 阻害活性を有する新規  
なビシクロ誘導体、または薬理学的に許容されるその塩 (具体例: (2S,  
4S)-1-[[N-(4-メチルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリ  
ジン-2-カルボニトリル) を提供する。

WO 2005/082847 A1

## 明 細 書

ビスクロ誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) 阻害活性を有し、II型糖尿病などのDPP-IVが関与する疾患の予防および/または治療に有用なビスクロ誘導体、または薬理学的に許容されるその塩に関する。

背景技術

[0002] ジペプチジルペプチダーゼIV (EC 3.4.14.5、以下、DPP-IVまたはCD26) は、N末端から2番目にプロリンまたはアラニンを含むポリペプチド鎖から、Xaa-ProまたはXaa-Ala (Xaaは任意のアミノ酸を示す) で表されるジペプチドをC末端側で特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの1種である。

[0003] DPP-IVの生体内における機能の1つとして、グルカゴン様ペプチド-1 (以下、GLP-1) のN末端にあるHis-Alaのジペプチドを加水分解することによってGLP-1を不活性化することが知られている (非特許文献1)。それに加えて、DPP-IVによって不活性化された不活性型GLP-1がGLP-1受容体に対して拮抗作用を示すことにより、GLP-1の生理的作用がさらに減弱すると考えられている (非特許文献2)。GLP-1は主として小腸腸管上皮に存在する内分泌細胞であるL細胞から分泌されるペプチドホルモンであり、グルコース濃度依存的に膵臓ランゲルハンス島に存在する $\beta$ 細胞に作用してインスリンの放出を促進することにより、血糖を低下させることが知られている (非特許文献3、4)。またGLP-1は、インスリンの生合成を亢進し、 $\beta$ 細胞の増殖も促すことから、 $\beta$ 細胞の維持にとっても欠くことのできない因子である (非特許文献5、6)。さらにGLP-1には末梢組織において糖の利用を亢進する作用や、GLP-1の脳室内投与による摂食抑制作用、消化管運動抑制作用が報告されている (非特許文献7-10)。

[0004] DPP-IVの酵素活性を阻害する物質は、その阻害作用により内在性のGLP-1の分解を抑制することでGLP-1の作用を高め、その結果インスリン分泌を亢進して糖代謝を改善することができると考えられている。そのためDPP-IV阻害剤は、糖尿病、特に

II型糖尿病に対する予防および/または治療剤となり得ることが期待されている(非特許文献11、12)。また糖代謝の低下によって惹起、あるいは増悪されるその他の疾患(例えば糖尿病合併症、高インスリン血症、過血糖、脂質代謝異常、肥満など)における予防および/または治療に対する効果も期待されている。

[0005] GLP-1の不活性化以外にもDPP-IVの生体内における役割や疾病との関係については以下のような報告がある。

(a) DPP-IVの阻害剤またはその抗体が、HIVウイルスの細胞内への侵入を阻害する。HIV-1感染患者由来のT細胞では、CD26の発現が減少している(非特許文献13)。また、HIV-1Tatタンパクは、DPP-IVに結合する(非特許文献14)。

(b) DPP-IVは免疫応答に関与する。DPP-IVの阻害剤またはその抗体は、抗原刺激によるT細胞の増殖を抑制する(非特許文献15)。また、抗原刺激によりT細胞でのDPP-IVの発現が増加する(非特許文献16)。DPP-IVは、サイトカイン産生などのT細胞の機能に関与している(非特許文献17)。またDPP-IVは、T細胞表面でアデノシンデアミナーゼ(ADA)と結合する(非特許文献18)。

(c) 慢性関節リウマチ、乾癬および扁平苔癬患者の皮膚の線維芽細胞において、DPP-IVの発現が増加する(非特許文献19)。

(d) 良性前立腺肥大の患者および前立腺組織のホモジネートにおいて、DPP-IV活性が亢進している(非特許文献20)。肺内皮に存在するDPP-IVは、ラットの肺転移性乳癌および前立腺癌に対して接着分子として作用する(非特許文献21)。

(e)

DPP-IV活性を欠損している変異型F344ラットは、野生型F344ラットと比較して血圧が低いこと、および腎臓でナトリウムの再吸収に重要な役目を担っているタンパクとDPP-IVが相互作用する(特許文献1、2)。

(f) DPP-IV活性を阻害することによって、骨髄抑制性疾患の予防および/または治療が期待でき、DPP-IV活性剤が白血球数増加剤および/または感染症治療剤として期待できる(特許文献3)。

[0006] これらの知見からDPP-IV阻害剤は、糖尿病(特にII型糖尿病)および/または糖尿病合併症以外のDPP-IVが関与する疾患の予防および/または治療剤となり得ること

が期待される。例えば、HIV-1感染に基づくAIDS、臓器・組織移植における拒絶反応、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、炎症、アレルギー、骨粗鬆症、乾癬および扁平苔癬、良性前立腺肥大、乳癌および前立腺癌の肺転移抑制、高血圧、利尿、骨髄抑制の低減、白血球数増加、および感染症などに用いられる薬剤として有用であると考えられる。

[0007] 現在までにDPP-IV阻害剤として、(特許文献4-11)にピロリジン誘導体が、(特許文献12、13)にヘテロ環誘導体が、(特許文献14、15)に $\beta$ アミノ酸誘導体が開示されている。

[0008] また、(特許文献16)にDPP-IV阻害活性を有するビスクロ[2.2.2]オクタン誘導体が1化合物のみ開示されているが、本発明は、当該米国特許とは構造、DPP-IV阻害活性の面からも全く異なるものである。また(特許文献17)には、本発明に構造上近似したビスクロ誘導体を示唆する記述が見られるが、その記述内容は具体的に本発明化合物を何ら説明しておらず、また、本発明化合物のいずれをも実施例によって説明しているものではない。

[0009] これまでに開示されているDPP-IV阻害剤はいずれも、DPP-IV阻害活性、DPP-IV選択性、安定性、毒性、および体内動態において満足できるものではなく、優れたDPP-IV阻害剤が常に求められている。

非特許文献1: American Journal of Physiology、271巻、E458-E464頁(1996年)

非特許文献2: European Journal of Pharmacology、318巻、429-435頁(1996年)

非特許文献3: European Journal Clinical Investigation、22巻、154頁(1992年)

非特許文献4: Lancet、2巻、1300頁(1987年)

非特許文献5: Endocrinology、42巻、856頁(1992年)

非特許文献6: Diabetologia、42巻、856頁(1999年)

非特許文献7: Endocrinology、135巻、2070頁(1994年)

非特許文献8: Diabetologia、37巻、1163頁(1994年)

非特許文献9: Digestion、54巻、392頁(1993年)

非特許文献10: Dig. Dis. Sci.、43巻、1113頁(1998年)

非特許文献11: Diabetes、47巻、1663-1670頁(1998年)

非特許文献12:Diabetologia、42巻、1324-1331頁(1999年)

非特許文献13:Journal of Immunology、149巻、3073頁(1992年)

非特許文献14:Journal of Immunology、150巻、2544頁(1993年)

非特許文献15:Biological Chemistry、305頁(1991年)

非特許文献16:Scandinavian Journal of Immunology、33巻、737頁(1991年)

非特許文献17:Scandinavian Journal of Immunology、29巻、127頁(1989年)

非特許文献18:Science、261巻、466頁(1993年)

非特許文献19:Journal of Cellular Physiology、151巻、378頁(1992年)

非特許文献20:European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry、30巻、333頁(1992年)

非特許文献21:Journal of Cellular Physiology、121巻、1423頁(1993年)

特許文献1:WO 03/015775 パンフレット

特許文献2:WO 03/017936 パンフレット

特許文献3:WO 03/080633 パンフレット

特許文献4:WO 95/15309 パンフレット

特許文献5:WO 98/19998 パンフレット

特許文献6:WO 00/34241 パンフレット

特許文献7:WO 02/14271 パンフレット

特許文献8:WO 02/30890 パンフレット

特許文献9:WO 02/38541 パンフレット

特許文献10:WO 03/002553 パンフレット

特許文献11:US 02/0193390 公報

特許文献12:WO 02/062764 パンフレット

特許文献13:WO 03/004496 パンフレット

特許文献14:WO 03/000180 パンフレット

特許文献15:WO 03/004498 パンフレット

特許文献16:US 02/0193390 公報

特許文献17:WO 02/38541 パンフレット

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

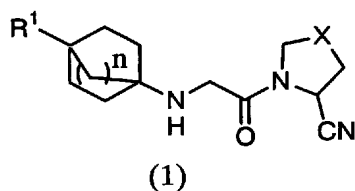
- [0010] 本発明が解決しようとする問題点は、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規な化合物、または薬理学的に許容されるその塩を提供することにある。また、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規な化合物、または薬理学的に許容されるその塩を含む医薬組成物、糖尿病およびその合併症の予防および/または治療剤あるいはDPP-IVが関与する疾患に対する予防および/または治療剤を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

- [0011] 本発明は、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規なビスクロ誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を提供する。また、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規なビスクロ誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を含む医薬組成物、糖尿病およびその合併症の予防および/または治療剤あるいはDPP-IVが関与する疾患に対する予防および/または治療剤を提供する。

- [0012] すなわち本発明は、  
一般式(1)

- [0013] [化1]



- [0014] [式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、水酸基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>〜C<sub>4</sub>のアルキル基、および置換されていてもよいアリール基を示し、Xは、CH<sub>2</sub>、CHF、CF<sub>2</sub>、CHOH、SおよびOを示し、nは1、2または3を示す。]

で表されるビスクロ誘導体、または薬理学的に許容されるその塩、前記一般式(1)で表されるビスクロ誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含有する医薬、DPP-IV阻害剤、DPP-IVが関与する疾患の治療剤およびDPP-IVが関与

する疾患が糖尿病及びその合併症である治療剤に関するものである。

- [0015] ここでC1ーC4のアルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、およびtert-ブチル基などを意味する。置換されていてもよいアリール基とは、ハロゲン原子、C1ーC6のアルキル基、ヒドロキシ基、C1ーC6のアルコキシ基、C1ーC6のアルコキシカルボニル基、C1ーC6のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換のC1ーC6のアルキルアミノ基、1ー3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4ー9員の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、C1ーC6のアルキルカルボニルアミノ基、C1ーC6のアルコキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、C1ーC6のアルキルスルホニルアミノ基、および置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基などから選ばれた1ー5個の置換基を有していてもよいアリール基を意味する。
- [0016] アリール基とは芳香族炭化水素または芳香族ヘテロ環（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子の中から任意に選ばれた1ー3個のヘテロ原子を含む5員または6員の芳香族単環式複素環、あるいは9員または10員の芳香族縮合複素環）、例えばベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、トリアジン環、キノリン環、ナフチリジン環、キナゾリン環、アクリジン環、ピロール環、フラン環、チオフェン環、イミダゾール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、インドール環、ベンゾフラン環、ベンゾチアゾール環、ベンズイミダゾール環、およびベンゾオキサゾール環などを意味する。
- [0017] ここでハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を意味する。
- [0018] 本発明の好ましい化合物としては、  
(2S, 4S)ー1ー[[Nー(4ーカルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクトー1ーイル)アミノ]アセチル]ー4ーフルオロピロリジンー2ーカルボニトリル、  
(2S)ー1ー[[Nー(4ーカルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクトー1ーイル)アミノ]アセチル]ピロリジンー2ーカルボニトリル、  
(2S, 4S)ー1ー[[Nー(4ーメチルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1ーイル)アミノ]アセチル]ー4ーフルオロピロリジンー2ーカルボニトリル、  
(2S)ー1ー[[Nー(4ーメチルビシクロ[2. 2. 2]オクトー1ーイル)アミノ]アセチル]ピロリ

ジニン-2-カルボニトリル、

(2S, 4S)-1-[[N-(4-ヒドロキシメチルピシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル、

(2S)-1-[[N-(4-ヒドロキシメチルピシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル、

(2S, 4S)-1-[[N-(4-フルオロピシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル、

(2S)-1-[[N-(4-フルオロピシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル、

などが例示できる。

### 発明の効果

- [0019] 本発明化合物は優れたDPP-IV阻害活性を有する新規な化合物であり、糖尿病およびその合併症の予防および/または治療剤あるいはDPP-IVが関与する疾患に対する予防および/または治療剤を提供する。

### 図面の簡単な説明

- [0020] [図1]正常マウスにおける経口糖負荷試験時の血漿グルコース値に対する化合物1の効果を示すグラフ。各データは4例の平均値 ± 標準誤差で示した。\*P< 0.05 vs. control (t検定)

### 発明を実施するための最良の形態

- [0021] 本発明化合物が薬理学上許容な塩を形成する場合、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、および燐酸などの無機酸、または酢酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、パルミチン酸、およびトリフルオロ酢酸などの有機酸との塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩、および亜鉛塩などの金属塩、アンモニウム塩およびテトラメチルアンモニウム塩などのアンモニウム塩、モルホリン、およびピペリジンなどとの有機アミン塩、およびグリシン、リジン、アルギニン、フェニルアラニンおよびプロリンなどのアミノ酸との付加塩が例示できる。



- [0022] 上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩には、1個または2個以上の不斉中心に基づく複数の光学異性体が存在し得るが、本発明はこれらの光学異性体もしくはジアステレオ異性体のいずれをも含み、またそれらの任意の比率を示す混合物またはラセミ体をも含むものである。また、上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩に二重結合を含む場合には、その配置はZまたはEのいずれであってもよく、これらの任意の比率を示す混合物をも本発明に含まれる。さらには、上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩の中には互変異性体や回轉異性体が存在し得るものがあるが、それぞれの異性体およびそれらの任意の比率を示す混合物をも本発明に含まれる。
- [0023] 上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩は、分子内塩や付加物、それらの溶媒和物あるいは水和物などのいずれも含むものである。
- [0024] 上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩は、単独で、または一種以上の製剤上許容される補助剤と共に医薬組成物として用いることができ、薬理学上許容される担体、賦形剤(例えば、デンプン、乳糖、リン酸カルシウム、または炭酸カルシウムなど)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムタルク、またはステアリン酸など)、結合剤(例えば、デンプン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、またはアルギン酸など)、崩壊剤(例えば、タルク、またはカルボキシメチルセルロースカルシウムなど)、希釈剤(例えば、生理食塩水、グルコース、マンニトール、またはラクトースなどの水溶液など)などと混合し、通常の方法により錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、アンプル剤または注射剤などの形態で経口的または非経口的に投与することができる。投与量は上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩の種類、投与方法、患者の年齢、体重、症状などにより異なるが、通常、人を含む哺乳動物に対して上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩として0.0001〜1000mg/kg/日である。投与は例えば1日1回または数回に分割して投与する。
- [0025] 上記一般式(1)で表される本発明化合物またはその塩は、必要であれば一種以上のDPP-IV阻害剤以外の糖尿病治療剤と併用することができる。本発明化合物またはその塩と併用される糖尿病治療剤としては、インスリンやその誘導体、GLP-1やその

誘導体、その他の経口糖尿病治療剤が挙げられる。経口糖尿病治療剤としては、スルホニルウレア系糖尿病治療剤、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進剤、ビグアナイド系糖尿病治療剤、 $\alpha$ -グリコシダーゼ阻害剤、グルカゴンアンタゴニスト、GLP-1アゴニスト、PPARアゴニスト、 $\beta$ 3アゴニスト、SGLT阻害剤、PKC阻害剤、グルカゴンシンテースキナーゼ-3 (GSK-3) 阻害剤、プロテインチロシンホスファターゼ-1B (PTP-1B) 阻害剤、カリウムチャネルオープナー、インスリン増感剤、グルコース取込み調節剤、脂質代謝作用剤、食欲抑制剤などがあげられる。

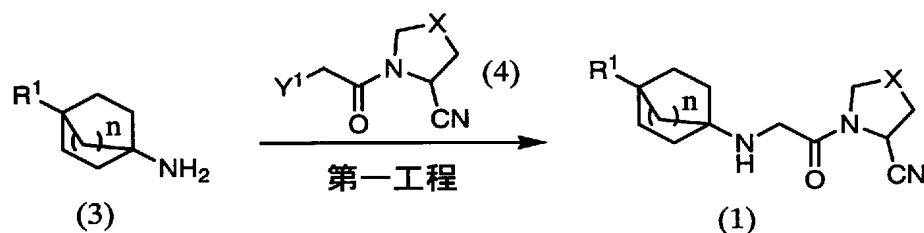
[0026] これらのうちGLP-1やその誘導体としては、ベタトロピン、またはNN-2211などが挙げられ、スルホニルウレア系糖尿病治療剤としては、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド、またはグリピジドなどが挙げられ、非スルホニルウレア系インスリン分泌促進剤としては、ナテグリニド、レバグリニド、ミチグリニド、またはJTT-608などが挙げられ、ビグアナイド系糖尿病治療剤としては、メトホルミンなどが挙げられ、 $\alpha$ -グリコシダーゼ阻害剤としては、ボグリボースまたはミグリトールなどが挙げられ、PPARアゴニストとしては、トログリタゾン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、シグリタゾン、KRP-297(MK-767)、イサグリタゾン、GI-262570、JTT-501などが挙げられ、 $\beta$ 3アゴニストとしては、AJ-9677、YM-178、またはN-5984などが挙げられる。

[0027] 本発明化合物(1)は、種々の合成法によって製造することができる。本発明化合物(1)は通常分離手段(例えば抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)によって単離、精製することができる。また、得られた化合物が塩を形成する様な場合には、通常の方法あるいはそれに準ずる方法(例えば中和等)によって各種の塩を製造することができる。

[0028] 次に、本発明化合物およびその塩の代表的な製造工程について説明する。

[0029] A法

[0030] [化2]



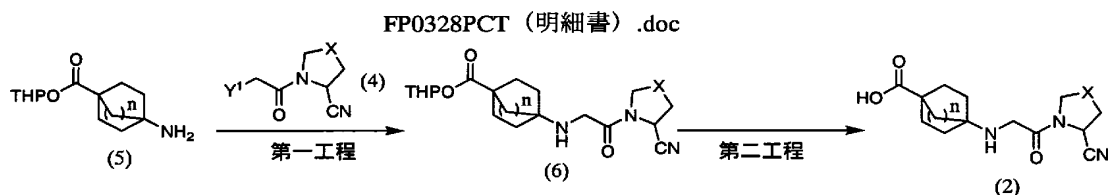
[0031] A法第一工程

本工程は、一般式(3)(式中、 $R^1$ および $n$ は前記に同じ)で表されるビスクロアミン誘導体に、一般式(4)(式中、 $Y^1$ はClまたはBrを表す。

Xは前記に同じ)で表されるハロ酢酸誘導体を反応させて、一般式(1)(式中、 $R^1$ 、 $n$ 、およびXは前記に同じ)で表されるビスクロ誘導体を製造する工程である。本反応は、塩基の存在下または非存在下に行われる。本反応に塩基を用いる場合には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N,N,N-テトラメチルエチレンジアミン、ジアザビスクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ジアザビスクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、ホスファゼンベースまたはペンタイソプロピルグアニジンなどの有機塩基が例示できる。本反応に触媒を用いる場合には、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムヨーゾド、ベンジルトリエチルアンモニウムブロミド、臭化リチウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウム、臭化セシウム、ヨウ化セシウムなどの相関移動触媒または無機塩が例示できる。本反応に用いられる溶媒としては、反応に関与しない不活性な溶媒、例えばアセトン、エタノール、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドンなどが用いられる。反応は0〜150℃で円滑に進行する。

[0032] B法

[0033] [化3]



[0034] B法第一工程

本工程は、一般式(5)(式中、nは前記に同じ、THPはテトラヒドロピラニル基)で表されるビスクロアミン誘導体に、一般式(4)(式中、XおよびY<sup>1</sup>は前記に同じ)で表されるハロ酢酸誘導体を反応させて、一般式(6)(式中、nおよびXは前記に同じ)で表されるビスクロ誘導体を製造する工程である。本反応は、塩基の存在下または非存在下に行われる。本反応に塩基を用いる場合には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,N,N,N-テトラメチルエチレンジアミン、ジアザビスクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ジアザビスクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、ホスファゼンベースまたはペンタイソプロピルグアニジンなどの有機塩基が例示できる。本反応に触媒を用いる場合には、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムヨージド、ベンジルトリエチルアンモニウムブロミド、臭化リチウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウム、臭化セシウム、ヨウ化セシウムなどの相関移動触媒または無機塩が例示できる。本反応に用いられる溶媒としては、反応に関与しない不活性な溶媒、例えばアセトン、エタノール、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドンなどが用いられる。反応は0〜150℃で円滑に進行する。

[0035] B法第二工程

本工程は、一般式(6)(式中、nおよびXは前記に同じ)で表されるビスクロ誘導体のテトラヒドロピラニル基を除去して、一般式(2)(式中、nおよびXは前記に同じ)で表されるビスクロ誘導体を製造する工程である。テトラヒドロピラニル基の除去は、

公知の方法に従って酢酸やp-トルエンスルホン酸、または塩酸などにより、容易に除去することができる。

[0036] 以下の試験例および実施例により本発明の有用性を示すが本発明は試験例および実施例に限定されるものではない。

[0037] <参考例1>

4-アミノビスクロ[2, 2, 2]オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニルの合成

第一工程:

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビスクロ[2, 2, 2]オクタン-1-カルボン酸メチルの合成

ビスクロ[2, 2, 2]オクタン-1, 4-ジカルボン酸水素メチル (25.0 g)、アジ化ジフェニルホスホリル (32.5 g)、トリエチルアミン (17.3 mL) およびトルエン (500 mL) を混合して室温で2時間攪拌し、次いで2時間加熱還流した。反応混合物にベンジルアルコール (122 mL) を加えて、さらに17時間加熱還流した。冷後、反応混合物を10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1) にて精製し、4-ベンジルオキシカルボニルアミノビスクロ[2, 2, 2]オクタン-1-カルボン酸メチル (32.2 g) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 318 (MH<sup>+</sup>).

[0038] 第二工程:

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビスクロ[2, 2, 2]オクタン-1-カルボン酸の合成

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビスクロ[2, 2, 2]オクタン-1-カルボン酸メチル (64.3 g) をエタノール (1100 mL) に溶解し、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (1000 mL) を加え、50°Cで1時間攪拌した。反応液中のエタノールを減圧留去し、残渣をジエチルエーテル (500 mL) で洗浄した後、濃塩酸で酸性 (pH1) とした。析出した結晶を濾取し、水洗後、減圧乾燥して4-ベンジルオキシカルボニルアミノビスクロ[

## 2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸

(56.1 g)を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 304 (MH<sup>+</sup>).

## [0039] 第三工程:

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニルの合成

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸 (1.00 g) をジクロロメタン (10 mL) に懸濁して、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (1.20 mL)、次いでp-トルエンスルホン酸・1水和物 (6.3 mg) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、4-ベンジルオキシカルボニルアミノビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニル (1.18 g) を得た。

[0040] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53-1.95

(m, 18H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.82-3.89 (m, 1H), 4.59 (br, 1H), 5.03 (s, 2H), 5.95 (br, 1H), 7.29-7.38 (m, 5H).

## [0041] 第四工程

4-アミノビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニルの合成

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニル (548 mg) を用いて、参考例1の第四工程と同様に反応を行い、4-アミノビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニル (357 mg) を得た。

MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 253 (M<sup>+</sup>).

## [0042] &lt;参考例2&gt;

4-アミノ-1-ヒドロキシメチルビシクロ[2. 2. 2]オクタンの合成

第一工程:

4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ヒドロキシメチルビシクロ[2. 2. 2]オクタンの

## 合成

4-ベンジルオキシカルボニルアミノビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸 (500 mg) をテトラヒドロフラン (8 mL) に溶解して、食塩-氷浴上で冷却しながらN-メチルモルホリン

(0.18 mL) を加えた後、クロロ炭酸エチル (0.16 mL) を滴下し、さらに10分間撹拌した。次いで反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム (187

mg) を加えた後、メタノール (15 mL) を加えて、0°C以下で1時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮して、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1mol/L塩酸、次いで水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製し、4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ヒドロキシメチルビスクロ[2. 2. 2]オクタン

(453 mg) を得た。

MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 289 (M<sup>+</sup>).

### [0043] 第二工程:

#### 4-アミノ-1-ヒドロキシメチルビスクロ[2. 2. 2]オクタンの合成

4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ヒドロキシメチルビスクロ[2. 2. 2]オクタン (448 mg) を用いて、参考例1の第四工程と同様に反応を行い、4-アミノ-1-ヒドロキシメチルビスクロ[2. 2. 2]オクタン

(185 mg) を得た。

MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 155 (M<sup>+</sup>).

### [0044] <参考例3>

#### 1-アミノ-4-フルオロビスクロ[2. 2. 2]オクタンの合成

##### 第一工程:

#### 1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-フルオロビスクロ[2. 2. 2]オクタンの合成

4-フルオロビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸 (265 mg) を用いて、参考例1の第一工程と同様に反応を行い、1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-フルオロビスクロ[2. 2. 2]オクタン

(365 mg) を得た。

MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 277 (M<sup>+</sup>).

[0045] 第二工程:

1-アミノ-4-フルオロビシクロ[2.2.2]オクタンの合成

1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-フルオロビシクロ[2.2.2]オクタン

(350 mg) を用いて、参考例1の第四工程と同様に反応を行い、1-アミノ-4-フルオロビシクロ[2.2.2]オクタン (144 mg) を得た。

MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 143 (M<sup>+</sup>).

[0046] <参考例4>

(2S, 4S)-1-(2-クロロアセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

文献記載(WO02/38541 パンフレット)の(2S, 4S)-1-(2-ブロモアセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの製法に準じて、(2S, 4S)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩

(5.00 g) およびクロロアセチルクロリド (2.60 mL) から、(2S, 4S)-1-(2-クロロアセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (4.96 g) を得た。

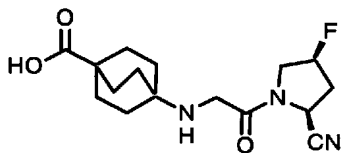
MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 190 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClFN<sub>2</sub>O(M<sup>+</sup>):

calcd, 190.0309; found, 190.0283.

実施例 1

[0047] [化4]



[0048] (2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

第一工程



(2S, 4S)-1-[[N-[4-(2-テトラヒドロピラニル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

4-アミノビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニル (62.9 mg) をアセトニトリル (1 mL) に懸濁して、ジイソプロピルエチルアミン (47  $\mu$  L) を加え、氷冷下で (2S, 4S)-1-(2-ブロモアセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (53.1 mg) のアセトニトリル

(0.8 mL) 溶液を加えて4時間撹拌した。反応液を濃縮した残渣に酢酸エチルおよび水を加えて溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液を用いてアルカリ性とした後に抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン: メタノール = 10:1) で精製し、(2S, 4S)-1-[[N-[4-(2-テトラヒドロピラニル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(73.3 mg) を得た。

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 408 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 408.2299; found, 408.2295.

[0049] 第二工程

(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

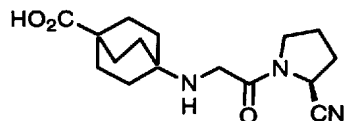
(2S, 4S)-1-[[N-[4-(2-テトラヒドロピラニル)オキシカルボニルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル (71.6 mg) を酢酸 (4 mL) に溶解し、室温で6時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮して、残渣をジクロロメタンで懸濁して濾取し、(2S, 4S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(31.4 mg) を得た。

MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 323 (M<sup>+</sup>).

## 実施例 2

[0050] [化5]



[0051] (2S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

## 第一工程

(2S)-1-[[N-[4-(2-テトラヒドロピラニル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸2-テトラヒドロピラニル (90.0 mg) および (2S)-1-(2-ブロモアセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル (70.0 mg) を用いて、実施例1と同様に反応を行い、(2S)-1-[[N-[4-(2-テトラヒドロピラニル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(85.2 mg) を得た。

MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 383 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>):  
calcd, 383.2315; found, 383.2296.

[0052] 第二工程

(2S)-1-[[N-(4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2S)-1-[[N-[4-(2-テトラヒドロピラニル)オキシカルボニルビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル

(73.0 mg) を用いて、実施例1と同様に反応を行い、(2S)-1-[[N-[4-カルボキシビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (56.0 mg) を得た。

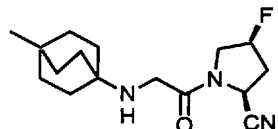
MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 305 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>):

calcd, 305.1739; found, 305.1736.

### 実施例 3

[0053] [化6]



[0054] (2S, 4S)-1-[[N-(4-メチルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

4-アミノ-1-メチルビスクロ[2.2.2]オクタン(56.0 mg) および(2S, 4S)-1-(2-ブロモアセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(95.0 mg) を用いて、実施例1と同様に反応を行い、(2S, 4S)-1-[[N-(4-メチルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(89.2 mg) を得た。

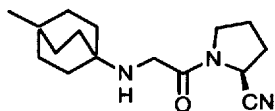
MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 293 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O(M<sup>+</sup>):

calcd, 293.1903; found, 293.1881.

### 実施例 4

[0055] [化7]



[0056] (2S)-1-[[N-(4-メチルビスクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

4-アミノ-1-メチルビスクロ[2.2.2]オクタン(75.0 mg) および(2S)-1-(2-ブロ

モアセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル (110

mg) を用いて、実施例1と同様に反応を行い、(2S)-1-[[N-(4-メチルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (84.0 mg) を得た。

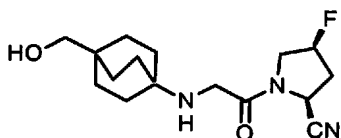
MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 275 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O(M<sup>+</sup>):

calcd, 275.1998; found, 275.1981.

## 実施例 5

[0057] [化8]



[0058] (2S, 4S)-1-[[N-(4-ヒドロキシメチルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

4-アミノ-1-ヒドロキシメチルビシクロ[2. 2. 2]オクタン (50.0 mg) および(2S, 4S)-1-(2-ブロモアセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(75.7 mg) を用いて、実施例5と同様に反応を行い、(2S, 4S)-1-[[N-(4-ヒドロキシメチルビシクロ[2. 2. 2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(93.0 mg) を得た。

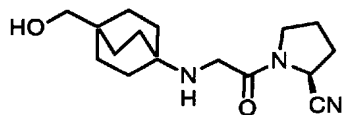
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 310 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 310.1931; found, 310.1942.

## 実施例 6

[0059] [化9]



[0060] (2S)-1-[[N-(4-ヒドロキシメチルビスクロ[2.2.2]オクトー1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

4-アミノ-1-ヒドロキシメチルビスクロ[2.2.2]オクタン (50.5 mg) および (2S)-1-(2-ブロモアセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル

(61.7 mg) を用いて、実施例5と同様に反応を行い、(2S)-1-[[N-(4-ヒドロキシメチルビスクロ[2.2.2]オクトー1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (57.0 mg) を得た。

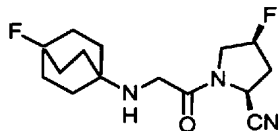
MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 292 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>):

calcd, 292.2025; found, 292.2025.

実施例 7

[0061] [化10]



[0062] (2S, 4S)-1-[[N-(4-フルオロビスクロ[2.2.2]オクトー1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルの合成

4-アミノ-1-フルオロビスクロ[2.2.2]オクタン (50.0 mg) および (2S, 4S)-1-(2-ブロモアセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(82.1 mg) を用いて、実施例10と同様に反応を行い、(2S, 4S)-1-[[N-(4-フルオロビスクロ[2.2.2]オクトー1-イル)アミノ]アセチル]-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル

(93.1 mg) を得た。

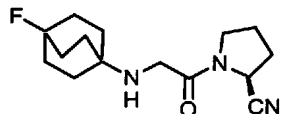
MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 297 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O(M<sup>+</sup>):

calcd, 297.1653; found, 297.1628.

## 実施例 8

[0063] [化11]



[0064] (2S)-1-[[N-(4-フルオロビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

4-アミノ-1-フルオロビシクロ[2.2.2]オクタン(50.0 mg) および(2S)-1-(2-ブロモアセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル

(73.5 mg) を用いて、実施例10と同様に反応を行い、(2S)-1-[[N-(4-フルオロビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アミノ]アセチル]ピロリジン-2-カルボニトリル (72.3mg) を得た。

MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 279 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>2</sub>O(M<sup>+</sup>):

calcd, 279.1747; found, 279.1766.

[0065] <試験例1>[ジペプチジルペプチダーゼ IV活性阻害試験]

基質であるH-Gly-Pro-AMC (7-アミノ-4-メチルクマリン)・HBrが血漿ジペプチジルペプチダーゼ IVにより分解されて遊離するAMC濃度を蛍光強度により測定した。

### 方法

平底96穴プレートを用いて、生理食塩水で8倍希釈した血漿20 μLに化合物を溶解させた緩衝液(25mmol/L ヘペス、140 mmol/L 塩化ナトリウム、1% ウシ血清アルブミン、80mmol/L 塩化マグネシウム・6水和物、pH7.4) 20 μLを添加し室温で5分間放置した後、0.1mmol/LのH-Gly-Pro-AMC・HBr溶液10

$\mu$  Lを添加して反応を開始した。遮光下室温で20分間放置した後、25%酢酸溶液20  $\mu$  Lを添加して反応を停止させた。遊離したAMC濃度を、蛍光プレートリーダーを用いて355nmで励起させた時の460nmの蛍光強度を測定した。得られた結果から50%阻害濃度(IC50値)をプリズム3.02 (グラフパッド ソフトウェア) を用いて算出した。結果を表1に記載した。

[0066] [表1]

表1：インビトロジペプチジルペプチターゼIV阻害活性

試験化合物	IC50 (nmol/L)
実施例1	3.1
実施例3	0.25
実施例5	1.1
化合物A	3.3

[0067] 化合物A: (2S)-1-[[ (3-ヒドロキシ-1-アダマンチル) アミノ] アセチル]-2-シアノピロリジン (LAF-237)

[0068] <試験例2> [経口投与におけるマウスのジペプチジルペプチターゼIV活性阻害試験]

0.3% カルボキシメチルセルロースナトリウム塩を用いて化合物を0.1 mg/mLの濃度で懸濁し、8週齢の雄性ICRマウス (日本チャールスリバー) に10mL/kgで経口投与した。投与前および投与後30分にEDTA・2K処理毛細管を用いて尾静脈から採血を行い、採取した各血液を6000回転で2分間遠心分離して血漿を得た。試験例1と同様の方法を用いて、酵素活性を測定した。投与前の酵素活性値からの減少率を阻害率として算出した[阻害率=(投与前値-投与後値)÷投与前値×100]。結果を表2に記載した。

[0069] [表2]

表2：経口投与におけるマウスの血漿中ペプチジルペプチターゼIV活性阻害率

試験化合物	阻害率 (%)
実施例3	100
実施例7	91
化合物A	81

[0070] 化合物A: (2S)-1-[[ (3-ヒドロキシ-1-アダマンチル) アミノ] アセチル

]ー2ーシアノピロリジン(LAF-237)

[0071] <試験例3>[経口投与におけるマウス耐糖能試験]

実施例5の本発明化合物(以下化合物1)を0.3%カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩(CMC-Na, シグマ)で懸濁した。7週齢の雄性ICRマウス(日本チャールスリバー)を1週間予備飼育した。この時、標準食(CE-2, 日本クレア) および水は自由摂取させた。8週齢のICRマウスを16時間絶食し、0.3%CMC-Na (10 mL/kg) または化合物1(10 mg/kg, 10 mL/kg) を経口投与した。投与30分後にグルコース溶液を5 g/kgの用量で経口投与した。採血はEDTA-2K処理毛細管を用いて、グルコース溶液投与前および投与15, 30, 60および120分後に尾静脈から行った。血漿グルコース値の測定にはグルコースBテストワコー(和光純薬工業)を用いた。結果は平均値 ± 標準誤差で示した。統計解析はt検定を用いて、有意水準は5%未満とした。結果を図1に記した。

[0072] <試験例4>[薬剤性白血球減少症に対する薬効評価試験]

本発明化合物の薬剤性白血球減少症に対する薬効評価実験をOkabeらの方法(薬理と治療、19巻、6号、55頁、1991年)に準じて行った。

8週齢の雄性ICR系マウス(日本チャールスリバー)を用いて、Day0にシクロホスファミド(200mg/kg)を単回腹腔内投与した。翌日から対照群には生理食塩水を投与し、薬物投与群には本発明化合物(1~200mg/kg)を1日1~2回、5日間経口投与した。試験開始から2,4,6,および8日後にそれぞれ採血を行い、白血球数を経時的に測定し、シクロホスファミド投与前の白血球数をコントロールとすることによって、本発明化合物の薬剤性白血球減少症に対する薬効を評価した。コントロールと比較して、本発明化合物は白血球の減少を有意に抑制した。

[0073] <試験例5>[血中G-CSF濃度の増加作用試験]

7週齢の雄性ICR系マウス(日本チャールスリバー)を用いて、対照群には生理食塩水を投与し、薬物投与群には本発明化合物(1~200mg/kg)を1日1~2回、5日間経口投与した。投与終了翌日に麻酔下で採血し、マウスG-CSF ELISA測定キット(R&D SYSTEM社)を用いて血漿中のG-CSF濃度を測定した。コントロール



と比較して、本発明化合物は血漿中のG-CSF濃度を有意に増加させた。

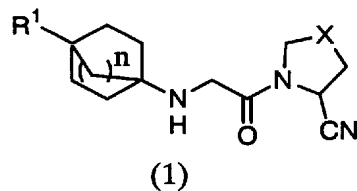
#### 産業上の利用可能性

- [0074] 本願化合物は、優れたDPP-IV阻害活性を有する新規なビスクロ誘導体、または薬理学的に許容されるその塩である。本願化合物を有効成分として含有する医薬組成物は、糖尿病およびその合併症の予防および/または治療剤あるいはDPP-IVが関与する疾患に対する予防および/または治療剤として有用である。

## 請求の範囲

[1] 一般式(1)

[化1]



[式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、水酸基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>〜C<sub>4</sub>のアルキル基または置換されていてもよいアリール基を示し、Xは、CH<sub>2</sub>、CHF、CF<sub>2</sub>、CHOH、SまたはOを示し、nは1ないし3の整数を示す。]

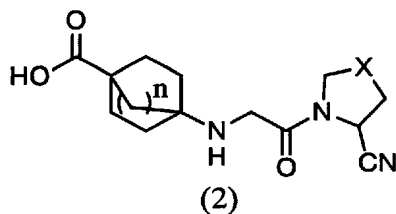
で表されるビシクロ誘導体、または薬理学的に許容されるその塩。

[2] 前記一般式(1)において、R<sup>1</sup>は水素原子を示し、Xは、CH<sub>2</sub>、CHF、CF<sub>2</sub>、CHOH、SまたはOを示し、nは1ないし3の整数を示す化合物であることを特徴とする請求項1記載のビシクロ誘導体、または薬理学的に許容されるその塩。

[3] 前記一般式(1)において、R<sup>1</sup>はハロゲン原子を示し、Xは、CH<sub>2</sub>、CHF、CF<sub>2</sub>、CHOH、SまたはOを示し、nは1ないし3の整数を示す化合物であることを特徴とする請求項1記載のビシクロ誘導体、または薬理学的に許容されるその塩。

[4] 前記一般式(1)で表される化合物が、一般式(2)

[化2]



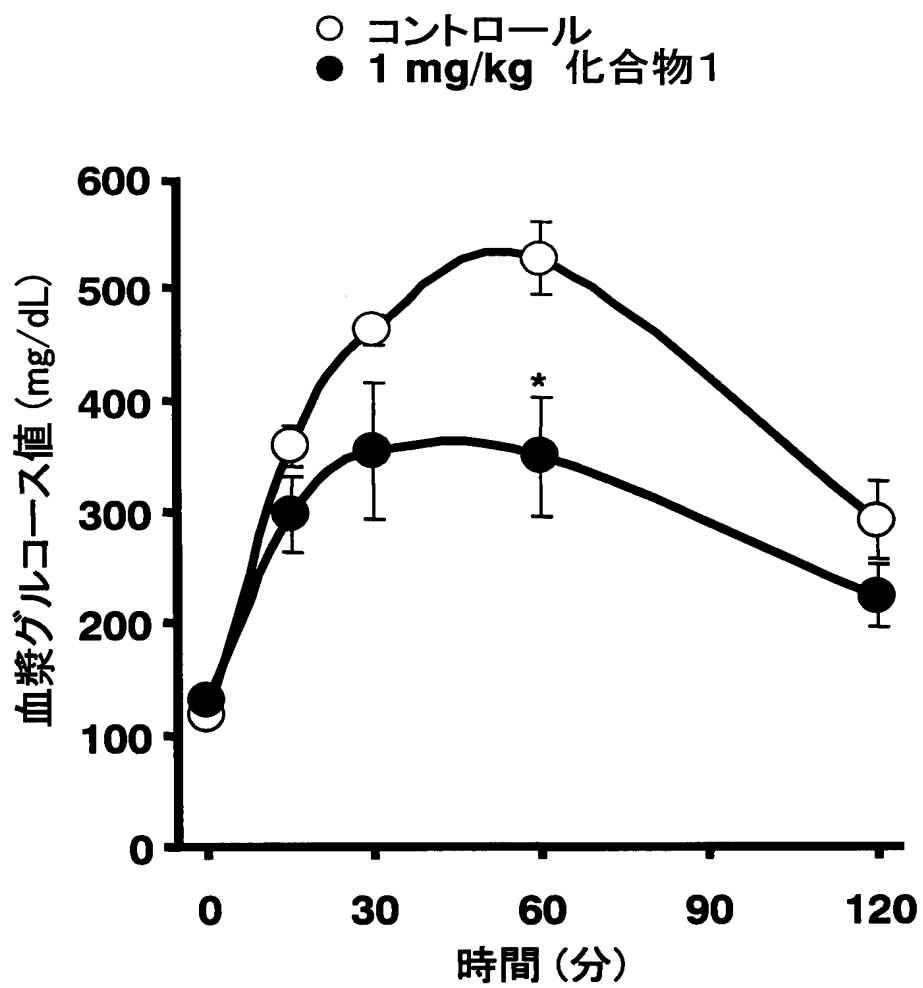
[式中、Xは、CH<sub>2</sub>、CHF、CF<sub>2</sub>、CHOH、SまたはOを示し、nは1ないし3の整数を示す。]

で表される化合物であることを特徴とする請求項1記載のビシクロ誘導体、または薬

理学的に許容されるその塩。

- [5] 前記一般式(1)において、 $R^1$ は水酸基で置換されていてもよいC1ーC4のアルキル基を示し、Xは、 $CH_2$ 、CHF、 $CF_2$ 、CHOH、SまたはOを示し、nは1ないし3の整数を示す化合物であることを特徴とする請求項1記載のビシクロ誘導体、または薬理学的に許容されるその塩。
- [6] 請求項1記載のビシクロ誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含有する医薬。
- [7] 請求項1記載のビシクロ誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含有するDPP-IV阻害剤。
- [8] 請求項1記載のビシクロ誘導体、または薬理学的に許容されるその塩を有効成分とするDPP-IVが関与する疾患の治療剤。
- [9] DPP-IVが関与する疾患が糖尿病及びその合併症である請求項8記載の治療剤。

[図1]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002806

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D207/16, A61K31/40, A61P3/10, 7/00, 7/10, 9/12, 11/00,  
13/08, 17/06, 19/02, 19/10, 25/00, 29/00, 31/18, 35/00,  
35/02, 35/04, 37/04, 37/06, 37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D207/16, A61K31/40, A61P3/10, 7/00, 7/10, 9/12, 11/00,  
13/08, 17/06, 19/02, 19/10, 25/00, 29/00, 31/18, 35/00,  
35/02, 35/04, 37/04, 37/06, 37/08, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2002/193390 A1 (NOVARTIS A.-G.), 19 December, 2002 (19.12.02), Page 14; Par. No. [0187]; page 15 & WO 2001/096295 A2 & CA 2411778 A & EP 1296974 A2 & JP 2004-513531 A & US 6432969 B1	1, 5-9 2-4
Y	JP 2003-520849 A (Novo Nordisk A/S), 08 July, 2003 (08.07.03), Pages 32, 59 & WO 2001/055105 A1 & US 2001/031780 A1 & WO 2001/062266 A2 & JP 2003-523396 A & US 2001/025023 A1 & US 2002/103384 A1	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
19 April, 2005 (19.04.05)

Date of mailing of the international search report  
10 May, 2005 (10.05.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D207/16, A61K31/40, A61P3/10, 7/00, 7/10, 9/12, 11/00, 13/08, 17/06, 19/02, 19/10, 25/00, 29/00, 31/18, 35/00, 35/02, 35/04, 37/04, 37/06, 37/08, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D207/16, A61K31/40, A61P3/10, 7/00, 7/10, 9/12, 11/00, 13/08, 17/06, 19/02, 19/10, 25/00, 29/00, 31/18, 35/00, 35/02, 35/04, 37/04, 37/06, 37/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	US 2002/193390 A1 (NOVARTIS A.-G.) 2002.12.19 第14頁【0187】欄、 第15頁 & WO 2001/096295 A2 & CA 2411778 A & EP 1296974 A2 & JP 2 004-503531 A & US 6432969 B1	1,5-9 2-4
Y	JP 2003-520849 A (ノボ ルティス アクティセルスカブ) 2003.07.08 第32頁、第 59頁 & WO 2001/055105 A1 & US 2001/031780 A1 & WO 2001/062266 A2 & JP 2003-523396 A & US 2001/025023 A1 & US 2002/103384 A1	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.04.2005

国際調査報告の発送日

10.5.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

9837